

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑮ Anmeldenummer: 79101233.9

⑤ Int. Cl. 2: **C 07 D 217/22, C 07 D 403/04,**
C 07 D 409/04, A 61 K 31/47

⑯ Anmeldetag: 24.04.79

③ Priorität: 27.04.78 DE 2818403

⑦ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Zentrale Patentabteilung Postfach 80 03 20, D-6230
Frankfurt/Main 80 (DE)

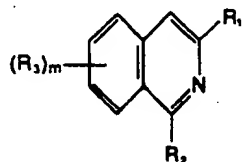
④ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 14.11.79
Patentblatt 79/23

⑧ Erfinder: Bartmann, Wilhelm, Dr., Am Dachsbad 5,
D-6232 Bad Soden am Taunus (DE)
Erfinder: Konz, Elmar, Dr., Buchenweg 22, D-6232 Bad
Soden am Taunus (DE)
Erfinder: Geyer, Harry Maurice, Dr.,
Feldbergstrasse 74, D-6233 Kelkheim (Taunus) (DE)

⑥ Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR GB IT NL SE

④ Isochinolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

⑤ Isochinoline der Formel



EP 0 005 232 A1

worin die Substituenten die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Isochinoline enthaltenden Arzneimittel, insbesondere deren Verwendung als Spasmolyticum und Sedativum.

BEZEICHNUNG GEÄNDERT

siehe Titelseite

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 78/F 085 Dr.MD
Neue Isochinolinderivate und Verfahren zu ihrer Her-
stellung

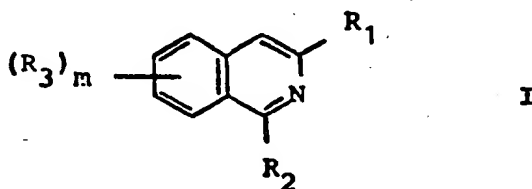
3-Amino-4-phenyl-isochinolinderivate mit Wirkungen auf das
 Zentralnervensystem werden in der DE-OS 2 030 675 und
 3-Piperazinoisochinoline mit starker Hemmwirkung auf die
 Thrombocytenaggregation in der DE-OS 2 503 961 beschrieben.

5

Es wurden nun in 3-Stellung basisch substituierte Iso-
 chinoline gefunden, die wertvolle pharmakologische, ins-
 besondere psychotrope Eigenschaften besitzen.

10 Gegenstand der Erfindung sind daher Isochinoline der all-
 gemeinen Formel I.

15



worin bedeuten:

20 m eins oder zwei

R_1 eine Aminogruppe der Formel $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$, worin R_4 und R_5

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen
 geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder unge-
 25 sättigten Alkylrest, mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen
 bedeuten, wobei die Alkylreste auch substituiert sein
 können mit Hydroxy-, C_1 - C_4 -Alkoxy oder einer Aminogruppe

der Formel $-N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$, wobei R_6 und R_7 gleich oder verschie-

- den sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen darstellen. Die Alkylreste R_4 und R_5 können auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring an einem Kohlenstoffatom substituiert sein kann mit einer C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Hydroxy-, Carboxy- oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppe, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei das letzte substituiert sein kann durch Wasserstoff, die Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- oder Formylgruppe, eine C_3 - C_8 -Alkenyloxycarbonyl- oder C_3 - C_8 -Alkinyloxycarbonylgruppe, ein gegebenenfalls durch Hydroxy- oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen substituierte C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonylgruppe, einen Phenylrest, der einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy, Methylendioxy-, Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe oder Halogen, und wobei das Wasserstoffatom am Stickstoffatom weiterhin ersetzt sein kann durch den Rest $-COR_8$, worin R_8 einen Thienyl-, Furyl-, Pyridylrest oder einen gegebenenfalls wie oben angegebenen substituierten Phenylrest, oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet, die ihrerseits substituiert sein kann mit Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Dialkylamino, Äthylen-dioxy-, Trimethylendioxygruppe oder einen gegebenenfalls wie oben angegebenen substituierten Phenylrest;
- R_2 einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Amino oder eine durch ein oder zwei aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste substituierten Aminogruppe mit zwei bis achtzehn Kohlenstoffatomen, wobei das Stickstoffatom auch in einen heterocyclischen Ring eingeschlossen sein kann, eine Acylamino-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit je-

weils einem bis sechs Kohlenstoffatomen, einer Benzyl-
oxy- oder einer Trifluormethylgruppe mono- oder disub-
stituiert ist, einen Pyridyl- oder Thienylrest bedeutet,
R₃ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy-, Alky- oder Alkoxygruppe
5 mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, Nitro-, Amino-,
Benzyloxy, Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe dar-
stellt, sowie deren physiologisch verträglichen Salze,
Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, pharmazeu-
tische Zubereitungen und die Verwendung der Verbin-
10 dungen.

Insbesondere beinhaltet die Erfindung Verbindungen,
worin R₁ eine Aminogruppe der Formel $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$, ist, worin
R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
15 einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten oder
ungesättigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen
darstellen, wobei die Alkylreste auch gemeinsam mit dem
Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen Ring bilden
können, worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauer-
20 stoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann,
wobei das letztere substituiert sein kann durch Wasser-
stoff, den Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- oder Formylgruppe,
eine gegebenenfalls durch Hydroxy- oder C₁-C₄-Alkoxy-
gruppen substituierte C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppe, den
25 Phenylrest der einfach oder mehrfach substituiert sein
kann mit C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Methylendioxy-,
Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe oder Halogen und wobei
das Wasserstoffatom am Stickstoff weiterhin ersetzt sein
kann durch den Rest -COR₈, worin R₈ einen Thienyl-,
30 Furyl-, Pyridylrest oder einen gegebenenfalls wie oben
angegabenen substituierten Phenylrest bedeutet, oder
durch eine C₁-C₄-Alkylgruppe die ihrerseits substituiert
sein kann mit der Hydroxy, einer C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-
Dialkylamino oder den gegebenenfalls wie oben angegebenen
35 substituierten Phenylrest, worin weiterhin, wenn R₄
Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist, R₅ einen Aminoalkyl-
rest der Formel $-A_1-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$ bedeutet, worin R₆ und R₇

die oben angegebene Bedeutung haben und A_1 eine geradkettige oder verzweigte C_2-C_6 -Alkylengruppe darstellt, die durch Hydroxy oder C_1-C_4 -Alkoxygruppen substituiert sein kann.

5

Die bevorzugten Substituenten für R_2 stellen eine gegebenenfalls mit Halogen, Nitro, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aminogruppe mono- oder disubstituierten Phenylring und R_3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro-, Amino, Alkyl oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dar.

10

Von ganz besonderem Interesse sind Verbindungen, worin R_1 einen Aminorest der Formel $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$, in dem die Alkylreste R_4 und R_5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein N- oder O-Atom ersetzt sein kann, insbesondere der Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino, Morpholino, 4-Hydroxypiperidino., 4-Carbäthoxypiperidino und der 1-Piperazinylrest $-N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} N-X$, worin X Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, β -Hydroxyäthyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl, Phenyl, durch Methoxy, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, 3,4-Methylenedioxybenzoyl, 2-Furoyl, 2-Thienyl, C_1-C_3 -Alkoxycarbonyl bedeutet, wobei der Alkylrest im letzteren durch OH oder Methoxy und Äthoxy substituiert sein kann, oder wenn R_4 Wasserstoff oder C_1-C_4 Alkyl ist, R_5 einen Aminoalkylrest der Formel $-A_1-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$, worin A_1 , R_6 und R_7 die oben genannte Bedeutung haben. Für R_2 kommt dem Phenylrest, der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy-, Nitro-, Amino- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert ist, und für R_3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methoxygruppen, bevorzugt in 6 und/oder 7-Stellung ganz besondere Bedeutung zu. Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung sowie pharmazeutische Zubereitungen dieser Verbindungen.

20

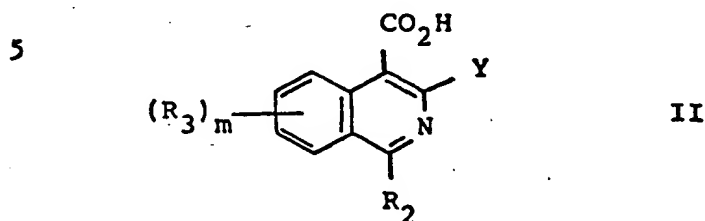
25

30

35

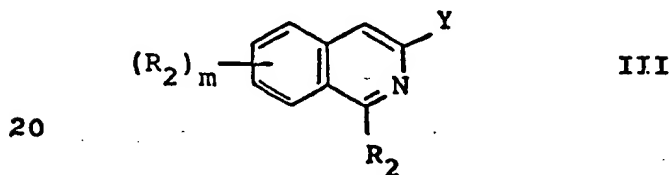
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II



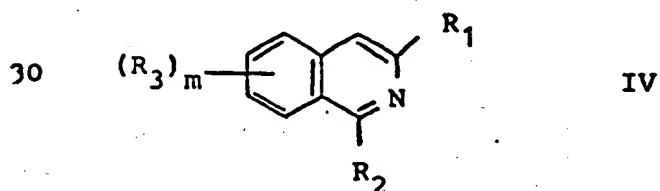
10 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und R_2 , R_3 und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel $H-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$, worin R_4 und R_5 die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

15 b) Verbindungen der Formel III




25 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und R_2 , R_3 und in die zur Formel II genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel $H-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$, worin R_4 und R_5 die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

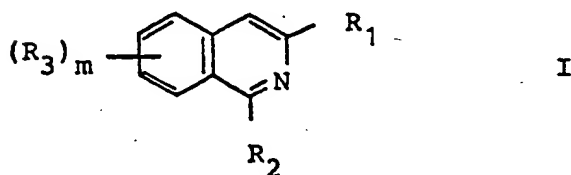
c) Verbindungen der Formel IV



35 worin R_1 , R_2 , R_3 und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit der Maßgabe, daß in dem Rest R_1 eine sekundäre Aminogruppe enthalten ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel $Z-R_9$, worin Z Jod, Chlor oder

- Brom, und R_9 einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest, der durch Hydroxy-, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Dialkylamino-, Äthylendioxy-, Trimethylenedioxy oder die Gruppe $-CO-N$ , worin R_6 und R_7 die zur Formel I genannte Bedeutung haben, oder durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiert sein kann, oder einen C_3 - C_8 -Alkenyl- oder C_3 - C_8 -Alkynylrest bedeutet, oder mit einem Chlorameisensäureester der Formel $Cl-CO_2$ (C_1 - C_4)-alkyl, wobei die Alkylreste Hydroxy- oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen tragen oder mit einer Verbindung der Formel $Cl-COR_8$, worin R_8 die zur Formel I genannte Bedeutung hat, umsetzt.

d) Verbindungen der Formel I



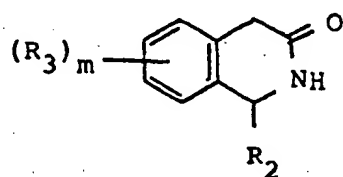
- worin R_1 , R_2 , R_3 und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben und sofern R_2 den Phenylring darstellt diesen Phenylring nachträglich substituiert,
- e) einen Rest R_3 oder gegebenenfalls am Phenylring in 1-Stellung vorhandene Substituenten so verändert, daß weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen,

Bei der Verfahrensweise a) wird mindestens die doppelt äquivalente Menge Amin zugegeben, da ein Mol Amin zur Bildung des abgespaltenen Halogenwasserstoffs gebraucht wird, jedoch ist es manchmal von Vorteil, zur Reaktionsbeschleunigung einen bis zu 15-fachen Überschuß desamins anzuwenden. Arbeitet man mit äquimolaren Mengen Amin, so kann man tertiäre Amine, wie Picolin, 1,4-Diazabicyclo-(2,2,2)-octan, 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en oder Kaliumcarbonat als Säurefänger hinzugeben. Als Lösungsmittel

- 7 -

kommen, sofern sie zur Umsetzung verwendet werden, indiffe-
 rente, wasserfreie, organische Lösungsmittel wie Äthylen-
 glykolmonoäthyläther, Octanol Diäthylenglykoldimethyläther,
 Diäthylenglykodibutyläther, Toluol, Xylol, Chlorbenzol,
 5 Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Dimethylformamid, Di-
 methylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in
 Frage. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur
 zwischen 80° und 220° vorzugsweise zwischen 120 - 180°
 ausgeführt und zwar, bis die Kohlendioxydentwicklung be-
 10 endet ist. Die Ausgangsverbindungen II für das Verfahren a)
 können gemäß der deutschen Patentanmeldung P 28 11 361.3
 hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung von Verbindungen
 der Formel V.

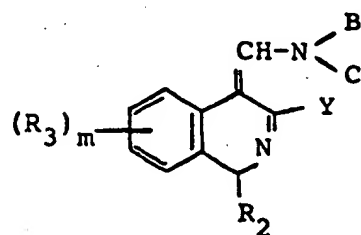
15



V

20 worin R_2 , R_3 und m die zur Formel I genannte Bedeutung
 haben mit einem Vilsmeier-Addukt aus einem Säureamid mit
 einem Säurechlorid oder -bromid zu Verbindungen der Formel
 VI

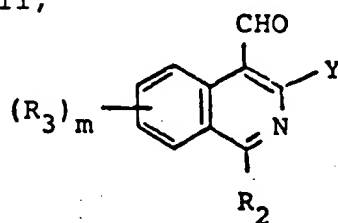
25



VI

30 worin $Y = \text{Chlor oder Brom}$ ist und B und C Alkyl oder Cyclo-
 alkyl mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder Phenyl
 bedeuten und anschließende Oxydation zu Verbindungen der
 Formel VII,

35



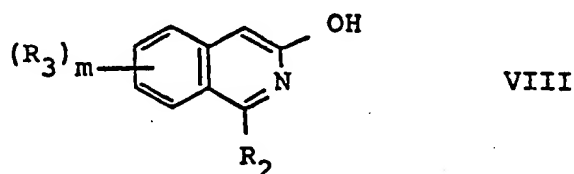
VII

worin Y= Chlor oder Brom und R_2 , R_3 und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben. Anschließende Oxydation der Formylgruppe zu Carboxylgruppe liefert dann Verbindungen der Formel II.

5

Bei dem Verfahren b) werden die Verbindungen der Formel II in der gleichen Weise wie im Verfahren a) mit einem Amin umgesetzt. Die Ausgangsverbindungen III für das Verfahren b) können durch Umsetzung der Verbindungen VIII

10



15

worin R_2 , R_3 und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben, mit einem Säurechlorid oder -bromid wie z.B. Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphor-pentachlorid, oder Phosphortribromid umgesetzt. Die Verbindungen VIII können nach literaturbekannten Vorschriften z.B. durch Cyclisierung von O-Acylphenylelessigsäuren mit Ammoniak, hergestellt werden (siehe z.B. Khim, Geterotsikl. Soedin. 1976, 8, 1103 und Roc. chem. 51 (1977) 4, 691).

20

25 Nach dem Verfahren c) werden sekundäre Aminogruppen nach an sich bekannten Methoden mit Alkylierungsmittel Z- R_9 alkyliert.

Nach dem Verfahren d) können in dem aromatischen Rest R_2 durch elektrophile Substitution Substituenten eingeführt werden. Dazu gehören vor allem die Halogenierung, Sulfonierung oder Nitrierung, wobei der Nitrierung besonderes Interesse zukommt. Man geht dabei so vor, daß man Verbindungen der Formel I den üblichen Nitrierbedingungen unterwirft (Schwefelsäure, Salpetersäure, Eiskühlung).

35

Gemäß Verfahren e) können nun die nachträglichen am Rest R_2 eingeführten oder bereits vorhandenen Substituenten R_3 nachträglich, z.B. eine Nitrogruppe durch Reduktion, eine

Aminogruppe durch Alkylierung oder eine Methoxygruppe durch Ätherspaltung verändert werden, so daß weitere Verbindungen der Formel I entstehen, Einige Beispiele aus der Vielzahl der Möglichkeiten sollen dies erläutern. Durch Reduktion
5 einer aromatischen Nitrogruppe erhält man eine Aminoverbindung, z.B. wenn R_2 den 4-Nitrophenylrest darstellt, die entsprechende 4-Aminophenylverbindung. Diese Reduktion wird wie üblich durchgeführt, wie z.B. mit Raney-Nickel in Äthanol oder mit Eisenpulver in salzsaurer Lösung.
10 Als weiteres Beispiel wird die Acylierung einer Aminogruppe angeführt. So läßt sich R_2 beispielsweise, sofern es den 4-Aminophenylrest bedeutet, unter den üblichen Bedingungen, wie z.B. mit Acetanhydrid in Pyridin, bei niedrigen Temperaturen (0 - 10°C) in den 4-Acetylaminophenylrest über-
15 führen. Die Diazotierung einer aromatischen Aminogruppe mit anschließender Reaktion mit einer nukleophilen Gruppe ist eine weitere Möglichkeit zur Veränderung bereits vorhandener Substituenten. So läßt sich beispielsweise mit salpetriger Säure (üblicherweise aus Natriumnitrit und
20 Schwefelsäure hergestellt) ein Rest R_2 , wenn er die 4-Aminophenylgruppe bedeutet, bei niedrigen Temperaturen (0 - 5°C) in das entsprechende Diazoniumsalz überführen, das dann beispielsweise mit Salzsäure in Gegenwart von Kupferchlorid den 4-Chlorphenylrest, durch Verkochen die
25 4-Hydroxyphenylgruppe liefert. Die Spaltung einer Alkoxygruppe zur entsprechenden Hydroxyverbindung ist ebenfalls eine Methode zur Umwandlung der verschiedenen Substituenten. So liefert beispielsweise die Ätherspaltung einer 7-Methoxyverbindung ($R_3 = OCH_3$) mit beispielsweise Bromwasser-
30 stoff in wäßriger Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C die entsprechende 7-Hydroxyverbindung. Die Oxydation einer Methylgruppe zur Carboxylgruppe oder die Reduktion einer Aldoximgruppe in eine Aminogruppe seien als
35 weitere Beispiele genannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben wertvolle therapeutische Eigenschaften. So zeigen sie neben anderen pharma-

- kologischen Eigenschaften eine Wirkung auf das Zentralnervensystem. Sie können nicht nur die durch den elektrischen Strom ausgelösten Krämpfe verhindern und die Hexabarbitalnarkose verlängern, sondern auch die durch Tetrabenazin verursachte Ptosis bei Mäusen aufheben. Auf Grund aller dieser Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe von antidepressiv wirkenden Arzneimitteln angewandt werden.
- 10 Die neuen Verbindungen können entweder allein oder mit physiologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen vermischt angewandt werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Substanzen vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Magnesiumcarbonat, Milchzucker oder Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als
- 20 Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran.
- 25 Eine besondere Anwendungsform liegt in der intravenösen Application. Zu diesem Zweck werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze mit den dafür üblichen Substanzen in Lösung gebracht. Solche physiologisch verträglichen Salze werden z.B. mit folgenden Säuren
- 30 gebildet: Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methylschwefelsäure, Amidosulfonsäure, Salpetersäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Milchsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Schleimsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Acetursäure, Embonsäure, Naphthalin-
- 35 1,5-disulfonsäure, Ascorbinsäure, Phenyllessigsäure, p-Amino-salicylsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfon-

säure oder synthetische Harze, die saure Gruppen enthalten, z.B. solche mit Ionenaustauschwirkung. Als Lösungsmittel der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze der aktiven Verbindungen für eine intravenöse Application

- 5 kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohol, wie z.B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie z.B. Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Beispiel 13-N-Methylpiperazino-1-phenyl-isochinolin

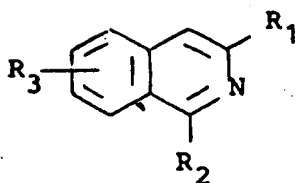
30 g 3-Chlor-1-phenyl-isochinolin-4-carbonsäure werden in
5 90 ml -Methylpiperazin innerhalb von 2 Stdn. auf 150°C
erhitzt. Die Reaktionsmischung wird 6 Stdn. bei 150°C ge-
halten, bis die Kohlendioxydentwicklung beendet ist. Die
Reaktionsmischung wird abgekühlt, zwischen Wasser und
Toluol verteilt, die Toluolphase mit Wasser gewaschen
10 und nach dem Trocknen das Lösungsmittel im Vakuum ent-
fernt. Der ölige Rückstand wird mit äthanolischer Salz-
säure in das kristalline Hydrochlorid mit Schmp. 278 -
282° überführt.

15 Das Ausgangsmaterial 3-Chlor-1-phenyl-isochinolin-4-
carbonsäure wird wie folgt dargestellt:

53,5 g 3-Chlor-1-phenyl-isochinolin-4-aldehyd wird in 1,5 l
Aceton und 500 ml Phosphatpuffer vom pH 7 suspendiert.
20 Bei 40°C trägt man portionsweise im Laufe von 2 Stdn. 40 g
Kaliumpermanganat ein und rührt bei dieser Temperatur 2
Stdn. nach. Das überschüssige Kaliumpermanganat wird
mit 10 g Natriumhydrogensulfit zerstört und die Lösung
auf 500 ml einrotiert und filtriert. Das Filtrat wird mit
25 konzentrierter Salzsäure auf pH 4 gebracht und mit Essig-
ester gründlich extrahiert. Nach dem Entfernen des Lö-
sungsmittels im Vakuum verbleiben 41,1 g 3-Chlor-1-phenyl-
isochinolin-4-carbonsäure mit Schmp. 208°.

30 Wie vorstehend werden die 3-substituierten Isochinoline
der Beispiele in Tabelle 1 aus den 3-Chlor-1-phenyl-
isochinolin-4-carbonsäuren und den entsprechenden Basen
dargestellt.

Tab. 1.



Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	Schmp. °C/Salz (Schmp. °C)
2		-C ₆ H ₅	7-Cl	131 - 133°/HCl (307 - 309°)
3		-C ₆ H ₅	H	107 - 118°/HCl (284 - 287°)
4		-C ₆ H ₅	H	81 /HCl (115 - 157°)
5		-C ₆ H ₅	H	133 - 135°
6		4-Cl-C ₆ H ₄	H	/HCl (277 - 280°)
7		2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	Harz, /HCl (216 - 218°)
8		2-F-C ₆ H ₄	H	Harz, /HCl (146 - 150°)
9		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	/HCl (287 - 289°)

Beispiel 103-N-Butyl-piperazino-1-phenyl-isochinolin

- 6,65 g 3-Piperazino-1-phenyl-isochinolin und 4,73 g
5 N-Butylbromid werden mit 4,88 g Natriumcarbonat und 0,2 g
Kaliumjodid in 150 ml Toluol 4 Tage am Rückfluß gekocht.
Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen mit Wasser
gewaschen, getrocknet und einrotiert. Es verbleibt ein
braunes Öl, das mit äthanolischer Salzsäure 5,7 g
10 kristallines Hydrochlorid des 3-N-Butylpiperazino-1-
phenyl-isochinolin mit Schmp. 216 - 218° ergibt.

Beispiel 11

- 15 3-N-[3-(4-fluorbenzoyl)-propyl]-piperazino-1-phenyl-
isochinolin

- 6,65 g 3-Piperazino-1-phenyl-isochinolin, 6,9 g ω -chlor-
4-fluorbutyrophenon, 4,88 g Natriumcarbonat und 0,2 g
20 Kaliumjodid werden in 150 ml Toluol 5 Tage am Rückfluß
gekocht. Die Aufarbeitung wie in Beispiel 10 ergibt 8,4 g
dunkles Harz, das mit äthanolischer Salzsäure als Hydro-
chlorid kristallisiert mit Schmp. 217 - 220°C.

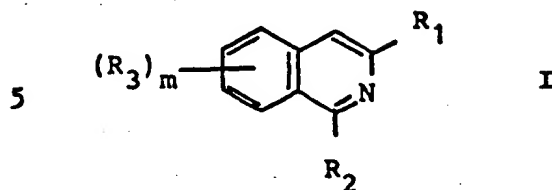
25

Beispiel 123-N-Methylpiperazino-1-(4-aminophenyl)-isochinolin

- 4,8 g 3-N-Methyl-piperazino-1-(4-nitrophenyl)-isochinolin
30 Hydrochlorid werden in 900 ml Methanol mit 1 g Palladium
auf Tierkohle (10 %ig) bei Raumtemperatur und einer Atmos-
phäre Wasserstoffdruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die
theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen, der Katalysator
abfiltriert und die Lösung einrotiert. Man isoliert 3,9 g
35 3-N-Methylpiperazino-1-(4-aminophenyl)-isochinolin Hydro-
chlorid mit Schmp. 247 - 248°.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Isochinoline der Formel I



worin bedeuten:

10 m eins oder zwei

R_1 eine Aminogruppe der Formel $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$, worin R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest, mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die Alkylreste auch substituiert sein können mit Hydroxy-, C_1 - C_4 -Alkoxy oder einer Aminogruppe der Formel $-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$, wobei R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen darstellen. Die Alkylreste R_4 und R_5 können auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring an einem Kohlenstoffatom substituiert sein kann mit einer C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Hydroxy-, Carboxy- oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylgruppe, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei das letzte substituiert sein kann durch Wasserstoff, die Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- oder Formylgruppe, eine C_3 - C_8 Alkenyloxycarbonyl- oder C_3 - C_8 -Alkinyloxycarbonylgruppe, ein gegebenenfalls

15

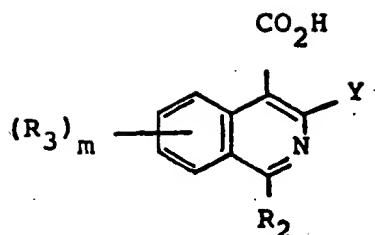
20

25

30

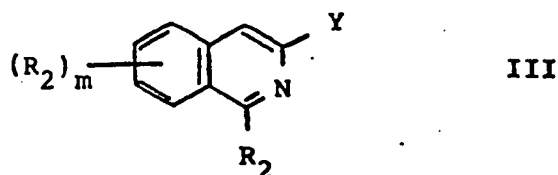
- 5 durch Hydroxy- oder C_1-C_4 -Alkoxygruppen substituierte
 C_1-C_6 -Alkoxy-carbonylgruppe, einen Phenylrest, der
einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit
10 C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy, Methylendioxy-, Hydroxy-,
Nitro- oder Aminogruppe oder Halogen, und wobei
das Wasserstoffatom am Stickstoff weiterhin ersetzt
sein kann durch den Rest $-COE_8$, worin E_8 einen
Thienyl-, Furyl-, Pyridylrest oder einen gegebenen-
falls wie oben angegebenen substituierten Phenylrest,
15 oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe bedeutet, die ihrerseits
substituiert sein kann mit Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy-,
 C_1-C_6 -Dialkylamin, Äthylendioxy-, Trimethylendioxy-
gruppe oder einen gegebenenfalls wie oben ange-
gebenen substituierten Phenylrest;
20 R_2 einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit Halogen-,
Hydroxy-, Nitro-, Amino oder eine durch ein oder zwei
aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische
Kohlenwasserstoffreste substituierten Aminogruppe
mit zwei bis achtzehn Kohlenstoffatomen, wobei das
25 Stickstoffatom auch in einen heterocyclischen Ring
eingeschlossen sein kann, eine Acylamino-, Alkyl-
oder Alkoxygruppe mit jeweils einem bis sechs Kohlen-
stoffatomen, einer Benzyloxy- oder einer Trifluor-
methylgruppe mono- oder disubstituiert ist, einen
30 Pyridyl- oder Thienylrest bedeutet,
 R_3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxy-
gruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, Nitro-,
Amino-, Benzyloxy, Methylendioxy- oder Äthylendioxy-
gruppe darstellt, sowie deren physiologisch verträg-
lichen Salze.

2. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der
35 Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man
a) Verbindungen der Formel II



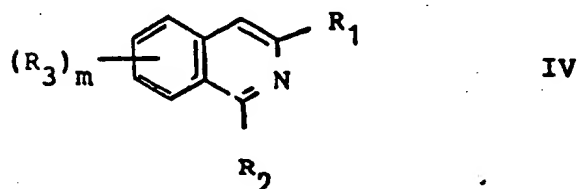
10 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und R_2 , R_3 und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$, worin R_4 und R_5 die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

b) Verbindungen der Formel III



20 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und R_2 , R_3 und in die zur Formel II genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$, worin R_4 und R_5 die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

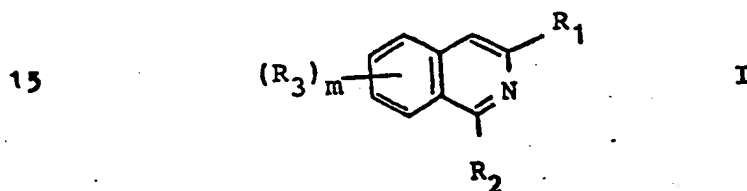
25 c) Verbindungen der Formel IV



35 worin R_1 , R_2 , R_3 und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit der Maßgabe, daß in dem Rest R_1 eine sekundäre Aminogruppe enthalten ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel $Z-R_9$, worin Z, Jod, Chlor oder Brom, und R_9 einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest, der durch Hydroxy-, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Dialkylamino-, Äthylendioxy-,

Trimethylenedioxy oder die Gruppe $-\text{CO}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{smallmatrix}$, worin R_6 und R_7 die zur Formel I genannte Bedeutung haben, oder durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiert sein kann, oder einen C_3 - C_8 -Alkenyl- oder C_3 - C_8 -Alkinylrest bedeutet, oder mit einem Chlorameisensäureester der Formel $\text{Cl}-\text{CO}_2$ (C_1 - C_4) alkyl, wobei die Alkylreste Hydroxy- oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen tragen oder mit einer Verbindung der Formel $\text{Cl}-\text{COR}_8$, worin R_8 die zur Formel I genannte Bedeutung hat, umsetzt.

d) Verbindungen der Formel I



20 worin R_1 , R_2 , R_3 und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben und sofern R_2 den Phenylring darstellt diesen Phenylring nachträglich substituiert,

25 e) einen Rest R_3 oder gegebenenfalls am Phenylring in 1-Stellung vorhandene Substituenten so verändert, daß weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen.

30 3. Isochinoline der Formel I zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren.

4. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel I enthält oder aus dieser besteht.

35 5.. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder

Stabilisatoren in eine für pharmazeutische Zwecke geeignete Darreichungsform bringt.

- 5 6. Verwendung von Verbindungen der im Anspruch 1 genannten Formel bei der Behandlung von Krämpfen und als Antidepressivum.